

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : G01N 33/50	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/03356 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Januar 1997 (30.01.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01269 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Juli 1996 (12.07.96) (30) Prioritätsdaten: 195 25 133.4 12. Juli 1995 (12.07.95) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: LAUK, Christiane [DE/DE]; Unterer Bühlweg 1, D-71159 Mötzingen (DE). (74) Anwalt: SCHUSTER, Gregor; Wiederholdstrasse 10, D-70174 Stuttgart (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: FI, HU, NO, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: PROCESS FOR DETERMINING THE EFFECTIVENESS AND TOLERANCE OF A XENOGENIC SUBSTANCE ADMINISTERED TO AN ORGANISM (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG DER WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT EINES XENOGENEN STOFFES AUF EINEN ORGANISMUS (57) Abstract <p>Proposed is a process for determining the effectiveness and tolerance of a xenogenic substance administered to an organism.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es wird ein Verfahren zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit eines xenogenen Stoffes auf einen Organismus vorgeschlagen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verfahren zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit eines xenogenen Stoffes auf einen Organismus

Stand der Technik

Die Erfindung geht aus von einem Verfahren zur Bestimmung der Aktivität von Immunzellen in Abhängigkeit von einem Wirkstoffes nach der Gattung des Hauptanspruchs.

Die Bestimmung einerseits der Verträglichkeit und andererseits der Wirksamkeit von Arzneimitteln, wie beispielsweise von homöopathischen, biologischen, natürlichen und chemischen Stoffen und Stoffgemischen auf den zu behandelnden Patienten ist für eine erfolgreiche Therapie und Behandlung einer Krankheit entscheidend. Normalerweise wird nach Verabreichen eines Arzneimittels die Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel untersucht.

Bekannt sind verschiedene Verfahren, bei denen die Aktivität von Immunzellen gegenüber verschiedenen Zellen untersucht werden.

Bei einem bekannten Verfahren (In: Naturwissenschaften 76, S. 530 ff., 1989) wird der Einfluß der Mistelpflanze (*Viscum album*) auf die Aktivität von Immunzellen gegenüber Krebszellen untersucht. Hierzu werden Krebszellen mit radioaktivem Tritium markiert und mit Immunzellen und Mistelextrakt vermischt. Nach einer gewissen Zeit wird die

Radioaktivität des Gemischs im Überstand bestimmt, die einen Aufschluß darüber gibt, wieviele Krebszellen von den Immunzellen vernichtet worden sind. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß radioaktive Isotope benötigt werden, daß die Genauigkeit von der Anzahl der untersuchten Zellen abhängt und daß die Durchführung des Verfahrens aufwendig und zeitintensiv ist.

Bei einer anderen bekannten Untersuchung (In: Blood, Vol, 84, No. 10, November 1994, S. 3440 - 3346) wird die Chemosensitivität von B-Lymphozyten unter Verwendung des MTT-Analyseverfahrens bestimmt. Hierbei wird die Cytotoxizität von Chlorambozil (CLB) verglichen mit derjenigen von Fludarabine, von DNA Topoisomerase 1 Inhibitoren u. ä. Stoffen. Die untersuchten B-Lymphozyten stammen hierbei von Patienten, die unter B-CLL (chronic lymphocytic leukemia) leiden. Das Ziel dieser Untersuchung ist es, eine allgemeine Aussage über die Wirkung der verwendeten und untersuchten Stoffe bezogen auf eine unter einer speziellen Krankheit leidenden Gruppe von Patienten zu machen.

Bei dem gattungsgemäßen bekannten Verfahren (In: Cancer Immunology Immunotherapy, S. 393-398, 1992) wird der Einfluß von körpereigenen Stoffen (Interferon γ , Tumor-Nectrosis-Faktor- α) auf Cytostatika und Cytotoxizität bei menschliche Gewebezellen (U 937) untersucht. Bei dieser Untersuchung wird versucht eine allgemeine Aussage über die Wirkung der untersuchten Stoffe bezogen auf eine spezielle Art von Gewebezellen zu machen. Es geht darum, eine gewisse zu erwartende Wirkung zu überprüfen.

Die Erfindung und ihre Vorteile

Demgegenüber hat das erfindungsgemäße Verfahren mit den kennzeichnenden Merkmalen des Hauptanspruchs den Vorteil,

daß die Verträglichkeit und Wirksamkeit xenogener Arzneimittel auf eine menschliche Person oder ein Einzeltier bestimmt werden kann. Hierzu wird das gattungsgemäße, wissenschaftlich untersuchte Verfahren, erfindungsgemäß für einen neuen, gewerblich anwendbaren Zweck eingesetzt.

Das Ziel der gattungsgemäßen Untersuchung ist Wirkungen körpereigener Stoffe auf Immunzellen und Targetzellen, welche infizierte Zellen, Krebszellen oder andere Zellen sein können, zu ermitteln. In erster Linie sollte hierbei eine allgemeine Aussage getroffen werden, ob ein bestimmter Stoff in irgendeiner Beziehung zu Immunzellen und Immunsystem von bestimmten Lebewesen steht.

Die erfindungsgemäße neue Anwendung des modifizierten Verfahrens hingegen ist nicht dazu bestimmt eine allgemeingültige Aussage über die Wirkung bestimmter körpereigener Stoffe zu machen, sondern es wird die individuelle Verträglichkeit und Wirksamkeit eines körperfremden Arzneimittels auf einen Patienten bestimmt. Das Ergebnis des Verfahrens gibt Aufschluß über einen möglichen Behandlungserfolg. So kann vor dem Verabreichen eines Arzneimittels mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens ermittelt werden, ob und wie der einzelne Patient auf das Arzneimittel reagiert. Es können auch mehrere vergleichbare Präparate getestet werden, um dasjenige zu ermitteln, auf welches der Patient am meisten anspricht. Für derartige Untersuchungen wird dem Patienten Blut abgenommen, aus dem die Immunzellen isoliert werden. Diese Zellen werden mit speziellen Targetzellen beispielsweise mit virusinfizierten Zellen, mit Krebszellen oder mit normalen Zellen (autogene, allogene oder xenogene Zellen) und mit dem Arzneimittel versetzt.

Ohne Zweifel ist es ein seit langem anhaltendes Bedürfnis, auf einfache und kostengünstige Art und Weise vor dem

Verabreichen eines Arzneimittels bestimmen und vorhersagen zu können, ob und wie der Patient auf das Arzneimittel reagiert bzw. ob ein möglicher Behandlungserfolg eintritt. Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens wird dieses Bedürfnis befriedigt.

Obwohl das gattungsgemäße Verfahren schon mindestens seit 1992 und die zur Durchführung des Verfahrens auf dem Tetrazoliumsalz MTT beruhende Aktivitätsanalyse für ähnliche Zwecke schon seit mindestens 1988 (vgl. Cancer Research 48: 589-601, 1988) für wissenschaftliche Untersuchungen bekannt ist, wurde bis zu dem Zeitrang der Erfindung das gattungsgemäße Verfahren nur auf dem Gebiet der wissenschaftlichen Analytik benutzt.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß sehr teure und/oder mit Risiken und Nebenwirkungen behaftete Arzneimittel auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit mit dem Patienten vor Verabreichen getestet werden können. Oftmals ist gerade bei solchen Mitteln ein Wirksamkeitsnachweis des Arzneimittels zur Kostenerstattung der Arzneimittelkosten durch die Krankenkasse/Versicherung zwingend erforderlich.

Ein weiterer Vorteil der Erfindung ist, daß das Verfahren zeitgleich oder bei nicht erwünschten Wirkungen nacheinander mit verschiedenen xenogenen Arzneimitteln und/oder Arzneimittelmischungen durchgeführt werden kann. Ein solches Vorgehen weist den Vorteil auf, daß die optimale Wirksamkeit und Verträglichkeit möglicher alternativ zur Auswahl stehender xenogener Arzneimittel bestimmt werden kann.

Nach einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung werden als xenogene Arzneimittel homöopathische Wirkstoffe und Wirkstoffgemische verwendet. Insbesondere in der

Homöopathie, in der zur Behandlung von Krankheiten sehr geringe Dosen von Wirkstoffen verabreicht werden, die in höheren Dosen beim Gesunden ein ähnliches Krankheitsbild hervorrufen, ist es sinnvoll Wirkung und Verträglichkeit der Präparate vor Verabreichen an den Patienten zu bestimmen. Zudem weist das Verfahren den Vorteil auf, daß die Wirksamkeit und Verträglichkeit an höheren Dosen getestet werden kann, als dies am Patienten der Fall ist.

Nach einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung werden als Targetzellen Krebszellen verwendet. So kann insbesondere bei Krebspatienten der Einfluß eines Arzneimittels untersucht werden.

Nach einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung werden als Targetzellen virusinfizierte Zellen verwendet.

Nach einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung werden als Targetzellen normale Zellen (allogene, autogene oder xenogene Zellen) verwendet.

Nach einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung werden als Farbstoffe Tetrazoliumsalze verwendet.

Nach einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung wird als Substrat das Tetrazoliumsalz MTT verwendet. Bei diesem Substrat handelt es sich um ein gelbes Tetrazoliumsalz. Durch die Dehydrogenase in den aktiven Mitochondrien lebender Zellen wird dieses gelbe Salz in blaue Formazankristalle umgewandelt. Diese Umwandlung vollzieht sich nur in lebenden Zellen und ist bei Immunzellen und Targetzellen unterschiedlich stark. Mit Hilfe eines Spektrometers wird die Farbe der Probe ermittelt, welche wiederum Aufschluß darüber gibt, wieviele Targetzellen durch die Immunzellen vernichtet worden sind.

Nach einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung wird als Substrat das Tetrazoliumsalz XTT verwendet. Dieses Substrat weist bei speziellen Anwendungen genauere Meßergebnisse auf.

Weitere Vorteile und vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind den Ansprüchen entnehmbar.

Alle in der Beschreibung und den nachfolgenden Ansprüchen dargestellten Merkmale können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination miteinander erfindungswesentlich sein.

Ansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Aktivität von Immunzellen in Abhängigkeit von einem Wirkstoff mit folgenden Verfahrensschritten:

- Isolieren von Immunzellen,
- Zugabe von Targetzellen,
- Zugabe eines Substrats, welches durch die Aktivität von Zellen seine Struktur ändert,
- Bestimmen der Grundaktivität des Gemisches aus Immunzellen, Targetzellen und Substrat mittels spektrometrischer Analyse,
- Zugabe des Wirkstoffes
- Messen der Reaktionsaktivität des Gemisches mittels spektrometrischer Analyse,
- Vergleich der Meßergebnisse der Grundaktivität und der Reaktionsaktivität des Gemisches
- Bestimmen der Reaktionsstärke aufgrund des Vergleichs,

dadurch gekennzeichnet,

- daß in Form von gewerblicher Anwendbarkeit als Wirkstoff xenogene (körperfremde) Arzneimittel verwendet werden,
- daß als Immunzellen die Immunzellen nur einer menschlichen Person oder eines Einzeltieres verwendet werden,

- daß die Reaktion der Immunzellen auf das xenogene Arzneimittel für den Organismus individuell ausgewertet wird,
 - daß aus der Auswertung die Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit des xenogenen Arzneimittels auf den Organismus bestimmt wird und
 - daß erforderlichenfalls das Verfahren zeitgleich oder bei nicht erwünschten Wirkungen nacheinander mit verschiedenen xenogenen Arzneimitteln und/oder Arzneimittelmischungen durchgeführt wird, um die optimale Wirksamkeit und Verträglichkeit möglicher alternativ zur Auswahl stehender xenogener Arzneimittel zu bestimmen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als xenogene Arzneimittel homöopathische Wirkstoffe, Naturstoffprodukte pflanzlichen, tierischen und bakteriellen Ursprungs sowie Wirkstoffgemische verwendet werden.
 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Targetzellen Krebszellen verwendet werden.
 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Targetzellen virusinfizierte Zellen verwendet werden.
 5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Targetzellen normale Zellen (allogene, autogene oder xenogene Zellen) verwendet werden.
 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Substrat ein Tetrazoliumsalz verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Tetrazoliumsalz MTT (3-{4,5 dimethylthiazol-2-yl}-2,5-diphenyl tetrazolium bromid) verwendet wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Tetrazoliumsalz XTT (2,3 bis{2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl}-5-({phenylamino}carbonyl)-2H-terazolyum hydroxid) verwendet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No
PCT/DE 96/01269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G01N33/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, vol. 142, 1991, AMSTERDAM, pages 257-265, XP002018218 ROEHM ET AL.: "An improved colorimetric assay for cell proliferation" see page 258 see abstract	1,5-8
A	NATURWISSENSCHAFTEN, vol. 76, no. 11, 1 November 1989, BERLIN, pages 530-531, XP000196390 HUELSEN ET AL: "INFLUENCE OF VISCUM ALBUM PREPARATIONS ON THE NATURAL KILLER CELL-MEDIATED CYTOTOXICITY OF PERIPHERAL BLOOD" cited in the application see figure 1	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 1996

Date of mailing of the international search report

27. 11. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ceder, 0

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 96/01269

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BLOOD, vol. 84, no. 10, 15 November 1994, PHILADELPHIA, PA, pages 3440-3446, XP000196389 SILBER ET AL: "CHEMOSENSITIVITY OF LYMPHOCYTES FROM PATIENTS WITH B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO CHLORAMBUCIL, FLUDARABINE, AND CAMPTOTHECIN ANALOGS" cited in the application see page 3441</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,3,6,7
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 226 (C-1194), 25 April 1994 & JP,A,06 022799 (NIPPON SUISAN KAISHA LTD), 1 February 1994, see abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	4

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 G01N33/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, Bd. 142, 1991, AMSTERDAM, Seiten 257-265, XP002018218 ROEHM ET AL.: "An improved colorimetric assay for cell proliferation" siehe Seite 258 siehe Zusammenfassung ---	1,5-8
A	NATURWISSENSCHAFTEN, Bd. 76, Nr. 11, 1. November 1989, BERLIN, Seiten 530-531, XP000196390 HUELSEN ET AL: "INFLUENCE OF VISCUM ALBUM PREPARATIONS ON THE NATURAL KILLER CELL-MEDIATED CYTOTOXICITY OF PERIPHERAL BLOOD" in der Anmeldung erwähnt siehe Abbildung 1 --- -/-	1-3



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. November 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27. 11. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ceder, 0

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BLOOD, Bd. 84, Nr. 10, 15.November 1994, PHILADELPHIA, PA, Seiten 3440-3446, XP000196389 SILBER ET AL: "CHEMOSENSITIVITY OF LYMPHOCYTES FROM PATIENTS WITH B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO CHLORAMBUCIL, FLUDARABINE, AND CAMPTOTHECIN ANALOGS" in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3441 ---	1,3,6,7
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 226 (C-1194), 25.April 1994 & JP,A,06 022799 (NIPPON SUISAN KAISHA LTD), 1.Februar 1994, siehe Zusammenfassung -----	4